

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3401911 A1

⑯ Aktenzeichen: P 34 01 911.1
⑯ Anmeldetag: 20. 1. 84
⑯ Offenlegungstag: 1. 8. 85

⑯ Int. Cl. 4:
C07D 237/14
C 07 D 403/08
C 07 D 403/10
C 07 D 405/08
C 07 D 405/10

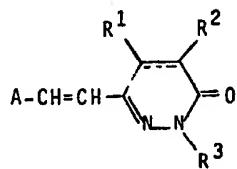
DE 3401911 A1

⑯ Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

⑯ Erfinder:
Hilboll, Gerd, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE; Prop.
Gerrit, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE; Borbe,
Harald O. Dipl.-Biol. Dr., 5000 Köln, DE; Uhendorf,
Joachim, Dipl.-Chem. Dr., 5042 Erftstadt, DE

⑯ Substituierte 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone und 6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue substituierte 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone und 6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone der Formel I



sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 3401911 A1

DE 01 64

3401911

1

5

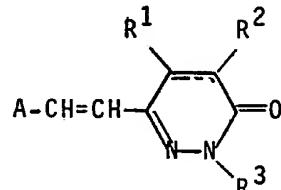
10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15 Titel: Substituierte 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

20 Patentansprüche

1. Substituierte 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone und
6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone der Formel I

25



30

in der
R¹, R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen
C₁₋₄-Niederalkylrest,

35

R³ Wasserstoff, C₁₋₄-Niederalkyl oder Phenyl,

1 ... eine Doppelbindung oder eine Einfachbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen und

5 A einen unsubstituierten oder durch ein bis drei Substituenten der Gruppen Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, C₁₋₄-Dialkylamino, C₁₋₃-Acyloxy, Hydroxy, Trifluormethyl, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro substituierten Phenylrest oder einen durch die Gruppe

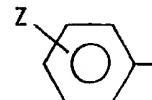


20 substituierten Phenylrest, wobei R⁴ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl,

25 R⁵ Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C₁₋₃-Alkoxy, Acyloxy, Carboxy, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl, Cyano, Methylsulfonyloxy oder

30 R⁴ + R⁵ eine 2-6 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylenbrücke,

35 A einen durch eine Gruppe Z substituierten Phenylrest



35 wobei

1 Z ein gesättigter, teilgesättigter oder aromatischer 5- oder 6-gliedriger, 1-4 Heteroatome der Elemente Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, davon mindestens ein Stickstoffatom enthaltender Heterocyclus mit Bindung über ein Stickstoffatom, wobei der Heterocyclus unsubstituiert, mit 1-3 C₁₋₄-Alkylresten, von denen zwei eine anellierte Alkylenbrücke bilden können, oder mit Phenyl substituiert oder benzokondensiert sein kann,

5

10

15 A ein über ein Ring-Kohlenstoffatom mit der Vinylgruppe verknüpftes 5- oder 6-gliedriges heteroaromatisches, 1-3 Heteroatome der Elemente Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel enthaltendes Ringsystem (einschließlich dessen N-Oxide), das unsubstituiert, mit einem oder zwei Substituenten der Gruppen Halogen, Cyano, Hydroxymethyl, Hydroxy, Carboxy, Carbamoyl, Alkyl, Alkoxy, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbamoyl, Dialkylcarbamoyl, wobei jedes Alkyl oder Alkoxy 1-4 Kohlenstoffatome enthält, oder mit einer heterocyclischen Gruppe Z der oben angegebenen Bedeutung substituiert ist, oder das benzokondensiert ist, bedeutet,

20

25

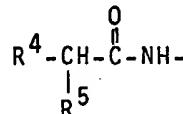
30

35 mit Ausnahme der Verbindungen, bei denen gleichzeitig R¹ und R² Wasserstoff bedeuten, R³ für Wasserstoff oder Alkyl steht und A einen unsubstituierten oder in 4-Stellung durch Methyl oder Methoxy substituierten Phenylrest oder einen - gegebenenfalls substituierten - Pyridinrest bedeutet.

2. Verbindungen d r Formel I, in der R², R³, --- und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R¹ Methyl bedeutet.

1 3. Verbindungen der Formel I, in der R¹, R², R³ und --- die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und A einen durch Amino oder die Gruppe

5



10 substituierten Phenylrest bedeutet, wobei R⁴ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl,

R⁵ Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl, Halogen, Hydroxy-C₁₋₃-Alkoxy, Acetoxy, Carboxy, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl, Cyano, Methylsulfonyloxy,

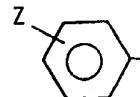
15 oder

R⁴ + R⁵ eine 2-6 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylenbrücke bedeutet.

4. Verbindungen der Formel I, in der R¹, R², R³ und --- die in Anspruch I angegebenen Bedeutungen haben, und

20 A einen durch eine Gruppe Z substituierten Phenylrest

25



bedeutet, wobei

Z ein gesättigter, teilgesättigter oder aromatischer 5- oder 6-gliedriger, 1-4 Heteroatome der Elemente Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, davon mindestens ein Stickstoffatom enthaltender Heterocyclus mit Bindung über ein Stickstoffatom bedeutet, wobei der Heterocyclus unsubstituiert, mit 1-3 C₁₋₄-Alkylresten, von denen 35 zwei eine annellierte Alkylenbrücke

20.01.64

5

3401911

1

bilden können, oder mit Phenyl substituiert oder benzokondensiert sein kann.

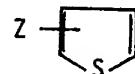
5. 5.

Verbindungen der Formel I, in der R¹, R², R³,
--- die in Anspruch I angegebene Bedeutung haben, und

A

einen durch eine Gruppe Z substituierten Thiophenrest

10



bedeutet, wobei

15

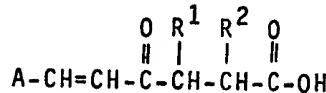
Z

ein gesättigter, teilgesättigter oder aromatischer 5- oder 6-gliedriger, 1-4 Heteroatome der Elemente Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, davon mindestens ein Stickstoff enthaltender Heterocyclus mit Bindung über ein Stickstoffatom bedeutet, wobei der Heterocyclus unsubstituiert, mit 1-3 C₁₋₄-Alkylresten, von denen zwei eine annellierte Alkylenbrücke bilden können, oder mit Phenyl substituiert oder benzokondensiert sein kann.

25

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, Anspruch 1-5 (--- gleich Einfachbindung), dadurch gekennzeichnet, daß man eine 4-Oxo-5-hexensäure der Formel II oder deren Alkylester

30

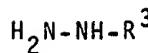


II

35

in der A, R¹, R² die in Formel I, Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Hydrazinverbindung d r Formel III

1



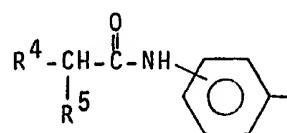
III

5 in der R³ die in Formel I angegebene Bedeutung hat,
deren Salz oder Hydrat, in wässrigen, wässrig-alkoholi-
schen oder alkoholischen Medien oder in anderen unter
den gewählten Bedingungen indifferenten Lösungsmitteln
wie Dioxan oder Dimethylformamid oder deren Mischungen
mit Wasser und/oder Alkohol umgesetzt bei Temperaturen von
10 30-150°C, vorzugsweise bei 30-100°C in Wasser oder Alko-
hol, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme eines der für
Aminolysen und Kondensationsreaktionen üblichen Kataly-
satoren.

15 7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, Anspruch 1-5 (== gleich Doppelbindung), dadurch gekennzeichnet, daß man ein 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinon der Formel I (== gleich Einfachbindung) mit einem Dehydrierungsmittel, wie z.B. Brom, Selendioxid, bevorzugt 3-Nitrobenzolsulfonsäure-Natriumsalz in wässrig-alkalischem Milieu, bei Temperaturen von 60-100°C umsetzt.

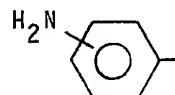
20

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
25 Anspruch 1-3, in der A



30

bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, Anspruch 1-3, in der A



1 bedeutet, mit einem Carbonsäurehalogenid der Formel IV



10 in der R^4 die in Formel I angegebene Bedeutung hat,
 X Chlor oder Brom und B Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl, Halo-
 gen, C_{1-3} -Alkoxy, Acetyloxy, Carboxy, Cyano oder
 C_{1-3} -Alkoxycarbonyl darstellt, umsetzt, in den so erhal-
 tenen Verbindungen gegebenenfalls eine Carboxylgruppe
 verestert oder eine Acetyloxygruppe verseift und so
 erhaltene Hydroxyverbindungen gegebenenfalls mit einem
 reaktionsfähigen Derivat der Methansulfonsäure umsetzt,
 15 oder falls B = R^5 ein Halogenatom darstellt, dieses
 Halogen gegebenenfalls gegen C_{1-3} -Alkoxy oder eine
 Nitrilgruppe austauscht.

20

25

30

35

3401911

1

2

8

5

10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15 Titel: Substituierte 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone und 6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

20

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone und 6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und ihre Verwendung als Arzneimittel bei der Bekämpfung von Krankheiten.

25 4,5-Dihydro-6-[2-(pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone und
30 6-[2-(Pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone sind bereits in der europäischen Patentanmeldung EP 81906 mit cardiotonen und/oder antihypertensiven Eigenschaften beschrieben.

35 Es wurde nun gefunden, daß substituierte 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone und 6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone der Formel I

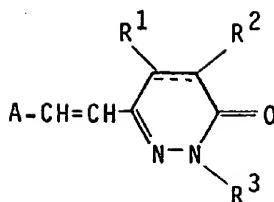
20.01.84

3401911

1

2
9

5

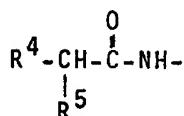


I

in der

10 R^1, R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder
einen C_{1-4} -Niederalkylrest,
 R^3 Wasserstoff, C_{1-4} -Niederalkyl oder Phenyl,
— eine Doppelbindung oder eine Einfachbindung zwi-
schen zwei Kohlenstoffatomen bedeutet und
15 A a) einen unsubstituierten oder durch 1-3 Substi-
tuenten der Gruppen Halogen, Alkyl, Cycloalkyl,
Phenyl, Amino, Trifluormethyl, C_{1-4} -Alkylamino,
 C_{1-4} -Dialkylamino, C_{1-3} -Acyloxy, Hydroxy,
 C_{1-3} -Alkoxy, Phenoxy, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-
20 carbonyl, Cyano, Nitro substituierten Phenylrest
oder
b) einen durch die Gruppe

25



30 R^4

substituierten Phenylrest, wobei

R^5

Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl,

Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl, Halogen, Hydroxy,

C_{1-3} -Alkoxy, Acyloxy, Carboxy, C_{1-3} -Alkoxy-
carbonyl, Cyano, Methylsulfonyloxy oder

$R^4 + R^5$

eine 2-6 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylen-
brücke bedeutet

35

oder

c) einen durch eine Gruppe Z substituierten Phenyl-

1 rest, wobei
Z ein gesättigter, teilgesättigter oder aromatischer 5-
oder 6-gliedriger, 1-4 Heteroatome der Elemente Stick-
stoff, Sauerstoff, Schwefel, davon mindestens ein Stick-
stoffatom enthaltender Heterocyclus mit Bindung über ein
Stickstoffatom, wobei der Heterocyclus unsubstituiert,
mit 1-3 C₁₋₄-Alkylresten, von denen zwei eine annellier-
te Alkylenbrücke bilden können, oder mit Phenyl substi-
tuiert oder benzokondensiert sein kann, bedeutet
10 oder
d) ein über ein Ring-Kohlenstoffatom mit der Vinylgruppe
verknüpftes 5- oder 6-gliedriges heteroaromatisches, 1-3
Heteroatome der Elemente Stickstoff, Sauerstoff, Schwe-
fel enthaltendes Ringsystem (einschließlich dessen
15 N-Oxide), das unsubstituiert, mit einem oder zwei Sub-
stituenten der Gruppen Halogen, Cyano, Hydroxymethyl,
Hydroxy, Carboxy, Carbamoyl, Alkyl, Alkoxy, Alkoxykar-
bonyl, Alkylcarbomoyl, Dialkylcarbamoyl, wobei jedes
20 Alkyl oder Alkoxy 1-4 Kohlenstoffatome enthält, oder das
mit einer heterocyclischen Gruppe Z der oben angegebenen
Bedeutung substituiert ist, oder das benzokondensiert
ist,
bedeutet,
25 mit Ausnahme der Verbindungen, bei denen gleichzeitig
R¹ und R² Wasserstoff bedeuten, R³ für Wasserstoff oder
Alkyl steht und A einen unsubstituierten oder in 4-Stel-
lung durch Methyl oder Methoxy substituierten Phenylrest
oder einen - gegebenenfalls substituierten - Pyridinrest
30 bedeutet,
wertvolle pharmakologische Eigenschaften wie z.B. blut-
drucksenkende und antithrombotische Wirkungen besitzen.
35 Eingeschlossen sind auch pharmazeutisch verträgliche Salze
von Verbindungen der Formel I mit anorganischen oder orga-
nischen Säuren, wie z.B. Hydrochloride, Acetate, Fumarate,
Citrate, Benzoate.

20010104

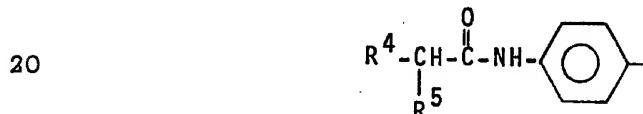
11

3401911

1 Die Verbindungen der Formel I mit R^3 = Wasserstoff stehen im Gleichgewicht mit den entsprechenden Tautomeren 4,5-Dihydro-3-hydroxy-pyridazinen (--- bedeutet Einfachbindung) bzw. 3-Hydroxy-pyridazinen (--- bedeutet Doppelbindung).

5 Die 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone der Formel I besitzen ein Chiralitätszentrum an den Positionen 4 bzw. 5 des Pyridazinrings, wenn die Substituenten R^1 und/oder R^2 ungleich Wasserstoff sind und können somit als Racemate oder in Form der Enantiomeren vorliegen. Falls eine Trennung der Racemate erwünscht ist, wird dies zweckmäßigerweise nach an sich bekannten Verfahren mit einer optisch aktiven Säure, wie z.B. Dibenzoylweinsäure oder Campher-10-sulfosäure, über die Bildung diastercomerer Salze oder durch Chromatographie an optisch aktivem Säulenmaterial durchgeführt. Alternativ können die Enantiomeren durch getrennte Umsetzung von optisch aktiven Vorprodukten erhalten werden.

Entsprechendes gilt, wenn A eine Gruppe



bedeutet, für den Fall, daß R^4 und R^5 verschiedene Bedeutung haben.

25 Erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise
 $6 - [2 - (4 - \text{Bromphenyl}) - \text{ethenyl}] - 4,5 - \text{dihydro} - 3(2\text{H}) - \text{pyridazinon}$

$6 - [2 - (4 - \text{Chlorphenyl}) - \text{ethenyl}] - 4,5 - \text{dihydro} - 3(2\text{H}) - \text{pyridazinon}$

30 $6 - [2 - (3,4 - \text{Dichlorphenyl}) - \text{ethenyl}] - 4,5 - \text{dihydro} - 3(2\text{H}) - \text{pyridazinon}$

$6 - [2 - (3,4 - \text{Dimethylphenyl}) - \text{ethenyl}] - 4,5 - \text{dihydro} - 3(2\text{H}) - \text{pyridazinon}$

35 $6 - [2 - (4 - \text{Cyclohexylphenyl}) - \text{ethenyl}] - 4,5 - \text{dihydro} - 3(2\text{H}) - \text{pyridazinon}$

3401911

12

1 4,5-Dihydro-6-[2-(4-fluorophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2-Chlorophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-(3-Chlorophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2,4-Dichlorophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(4-Biphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-(3-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(4-trifluormethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20

4,5-Dihydro-6-[2-(3-trifluormethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

25

6-[2-(4-Butylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(4-dimethylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30

4,5-Dihydro-6-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(3-hydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35

3401911

8 13

1 4,5-Dihydro-6-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

5 4,5-Dihydro-6-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

6-[2-(2-Acetoxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon

10 6-[2-(3-Acetoxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon

6-[2-(4-Acetoxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon

15

4,5-Dihydro-6-[2-(2-methoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

20

4,5-Dihydro-6-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

25

4,5-Dihydro-6-[2-(3,4-methylendioxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

30

4,5-Dihydro-6-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

30

4,5-Dihydro-6-[2-(4-phenoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

35

6-[2(4-Carboxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyrida-
zinon

1 6-[2-(3-Carboxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-(2-Carboxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(4-ethoxycarbonylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(2-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-(4-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(2-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(3-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 4,5-Dihydro-6-[2-(4-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-(3-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

30 4,5-Dihydro-6-[2-(4-propionylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-(4-Butyrylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

3401911

2 15

1 4,5-Dihydro-6-[2-(4-valeroylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

5 6-[2-(4-Caproylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon

6-[2-[4-(3-Butenoylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-
3(2H)-pyridazinon

10 4,5-Dihydro-6-[2-(4-isobutyrylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

15 6-[2-(4-Cyclopentylcarbonylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-
dihydro-3(2H)-pyridazinon

16 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-
dihydro-3(2H)-pyridazinon

20 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-hydroxypropionylamino)-phenyl]-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methoxypropionylamino)-phenyl]-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-[4-(2-Acetoxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-
4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-(4-Cyanacetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methylsulfonyloxypropionylamino)-
phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-pyrrolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

3401911

16

1 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-ethyl-4-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(4,5-Diethyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

25 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1-benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 4,5-Dihydro-6-[2-(1-methyl-2-pyrrolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(2-furyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(3-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(3-indolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

1 6-[2-(5-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-(4-Dibrom-2-thienyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(4,5-Dibrom-2-thienyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

15 4,5-Dihydro-6-[2-(5-methoxy-3-indolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 4,5-Dihydro-6-[2-(5-methyl-2-furyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 4,5-Dihydro-6-[2-(3-methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 4,5-Dihydro-6-[2-(5-methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-(3-Chinolyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-(4-Chinolyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-(5-Chlor-2-furyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

30 4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 4,5-Dihydro-6-[2-[5-(2-methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

1 4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Bromophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(4-Chlorophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-(3,4-Dichlorphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-(3,4-Dimethylphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

20 4,5-Dihydro-5-methyl-6-(2-phenyl-ethenyl)-3(2H)-pyridazinon

25 4,5-Dihydro-6-[2-(4-methylphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-(4-Cyclohexylphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(4-fluorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-(2-Chlorophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-(3-Chlorophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Chlorophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

200104
✓ 19

3401911

1 6-[2-(3,4-Dichlorphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(4-Biphenylyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

15 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

20 6-[2-(3-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

25 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(4-trifluormethylphenyl)-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(3-trifluormethylphenyl)-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-(4-Butylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

40 6-[2-(4-Dimethylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

45 4,5-Dihydro-6-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

50 4,5-Dihydro-6-[2-(3-hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

1 4,5-Dihydro-6-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

5 6-[2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(2-Acetoxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-(3-Acetoxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

20 4,5-Dihydro-6-[2-(2-methoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

25 4,5-Dihydro-6-[2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

30 4,5-Dihydro-6-[2-(4-methoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

35 4,5-Dihydro-6-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

40 4,5-Dihydro-6-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

45 4,5-Dihydro-6-[2-(3,4-methylendioxyphenyl)-ethenyl]-5-
methyl-3(2H)-pyridazinon

50 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20010101

14 21

3401911

1 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(4-phenoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-(4-Carboxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Carboxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(2-Carboxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(4-ethoxycarbonylphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

15

6-[2-(2-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

20

6-[2-(3-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

25

4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(2-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(3-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30

4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(4-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-(2-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

18 22

3401911

1 6-[2-(3-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(4-propionylaminophenyl)-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(4-Butyrylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

15 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(4-valeroylaminophenyl)-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon

15

6-[2-(4-Caproylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-[4-(3-Butenoylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-5-
methyl-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(4-isobutyrylaminophenyl)-ethenyl]-5-
methyl-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-[4-(Cyclopentylcarbonylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-
dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-
dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-hydroxypropionylamino)-phenyl]-
ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

35 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methoxypropionylamino)-phenyl]-
ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

1 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-[4-(Cyanacetylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(2-methylsulfonyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(1-pyrrolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

20 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-ethyl-4-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-[4-(4,5-Diethyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

30 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1-benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-[4-(1-Benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

35 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

3401911

24

1 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(1-methyl-2-pyrrolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 4,5-Dihydro-6-[2-(2-furyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(3-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 4,5-Dihydro-6-[2-(3-indolyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-(5-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-(4-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4,5-Dibrom-2-thienyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

25 4,5-Dihydro-6-[2-(5-methoxy-3-indolyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

30 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(5-methyl-2-furyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(3-methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(5-methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

1 6-[2-(3-Chinolyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-(4-Chinolyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(5-Chlor-2-furyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

15 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(4-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(3-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(2-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(6-methyl-2-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 4-[2-(4-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-ethenyl]-pyridin-N-oxid

40 4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

45 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

50 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[5-(2-methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

55 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[5-(1-pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

¹ 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

⁵ 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-4-methyl-3(2H)-pyridazinon

¹⁰ 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-4-methyl-3(2H)-pyridazinon

¹⁵ 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-4-methyl-3(2H)-pyridazinon

²⁰ 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-4-methyl-3(2H)-pyridazinon

²⁵ 6-[2-[4-(Cyanoacetylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-4-methyl-3(2H)-pyridazinon

³⁰ 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinon

³⁵ 4,5-Dihydro-4-methyl-6-(2-phenyl-ethenyl)-3(2H)-pyridazinon

⁴⁰ 4,5-Dihydro-4-methyl-6-[2-(4-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

⁴⁵ 4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinon

1 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

25 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

30 4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

35 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-phenyl-3(2H)-pyridazinon

1 4,5-Dihydro-2,5-dimethyl-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 4,5-Dihydro-5-ethyl-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(4-Bromophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-(4-Chlorophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-(3,4-Dichlorphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-(3,4-Dimethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-(4-Cyclohexylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-(4-Fluorophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

40 6-[2-(2-Chlorophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

45 6-[2-(3-Chlorophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

50 6-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

55 6-[2-(4-Biphenylyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

60 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

65 6-[2-(3-Aminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

70 6-[2-(2-Aminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

75 6-[2-(4-Trifluormethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

80 6-[2-(3-Trifluormethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

1 6-[2-(4-Butylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Dimethylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-(2-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(4-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2-Acetoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-(3-Acetoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Acetoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2-Methoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-(3-Methoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3,4-Methylendioxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-(4-Phenoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Carboxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-(3-Carboxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

1 6-[2-(2-Carboxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-(2-Cyanophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Cyanophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(4-Cyanophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2-Nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-(4-Nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Propionylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-(4-Butyrylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Valeroylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Caproylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-[4-(3-Butenoylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Isobutyrylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35

1 6-[2-(4-Cyclopentylcarbonylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

5 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

10 6-[2-[4-(2-Hydroxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

15 6-[2-[4-(2-Methoxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

20 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

25 6-[2-[4-(Cyanacetylamino)-phenyl-ethenyl]-3(2H)-pyrida-
zinon

30 6-[2-[4-(2-Methylsulfonyloxypropionylamino)-phenyl]-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-[4-(1-Pyrrolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

40 6-[2-[4-(1-Pyrazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

45 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

50 6-[2-[4-(2-Methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

55 6-[2-[4-(2-Ethyl-4-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon

60 6-[2-[4-(4,5-Diethyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

1 6-[2-[4-(4,5,6,7-Tetrahydro-1-benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-[4-(1-Benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-[4-(1,2,4-Triazol-1-yl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(1-Methyl-2-pyrrolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2-Furyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-(2-Thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Indolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-(5-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-(4,5-Dibrom-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(5-Methoxy-3-indolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(5-Methyl-2-furyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-(3-Methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(5-Methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-(3-Chinolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Chinolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

1 6-[2-(5-Chlor-2-furyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-[5-(2-Methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-[5-(1-Pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-[4-(1-Pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-(4-Bromophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-(4-Chlorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

40 6-[2-(3,4-Dichlorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

45 6-[2-(3,4-Dimethylphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

50 5-Methyl-6-(2-phenyl-ethenyl)-3(2H)-pyridazinon

55 5-Methyl-6-[2-(4-methylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

60 6-[2-(4-Cyclohexylphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

65 6-[2-(4-Fluorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

20110109

27 34

3401911

1 6-[2-(2-Chlorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Chlorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-(4-Chlorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3,4-Dichlorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(2,4-Dichlorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Biphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Aminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-(2-Aminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

5-Methyl-6-[2-(4-trifluormethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 5-Methyl-6-[2-(3-trifluormethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Butylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-(4-Dimethylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-(3-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

2001-34

28 35

3401911

1 6-[2-(4-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

5 6-[2-(2-Acetoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

10 6-[2-(3-Acetoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

6-[2-(4-Acetoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

15 6-[2-(2-Methoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Methoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

25 6-[2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

6-[2-(3,4-Methylendioxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

30 5-Methyl-6-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

5-Methyl-6-[2-(4-phenoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-(4-Carboxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

1 6-[2-(3-Carboxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2-Carboxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2-Cyanophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-(3-Cyanophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Cyanophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

15 5-Methyl-6-[2-(2-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5-Methyl-6-[2-(3-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5-Methyl-6-[2-(4-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-(2-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

5-Methyl-6-[2-(4-propionylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-(4-Butyrylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Valeroylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

1 6-[2-(4-Caproylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

5 6-[2-[4-(3-Butenoylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

6-[2-(4-Isobutyrylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

10 6-[2-[4-(Cyclopentylcarbonylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-
methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

15

6-[2-[4-(2-Hydroxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-
methyl-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-[4-(2-Methoxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-
methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-
methyl-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-[4-(Cyanacetylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

30 5-Methyl-6-[2-[4-(2-methylsulfonyloxypropionylamino)-phenyl]-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5-Methyl-6-[2-[4-(1-pyrrolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

35 5-Methyl-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

1 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

5 5-Methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-[4-(2-Ethyl-4-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-[4-(4,5-Diethyl-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

15 5-Methyl-6-[2-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1-benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-[4-(1-Benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

20 5-Methyl-6-[2-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5-Methyl-6-[2-(1-methyl-2-pyrrolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-(2-Furyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

5-Methyl-6-[2-(2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 5-Methyl-6-[2-(3-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(3-Indolyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(5-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

35

22 39

3401911

1 6-[2-(4-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

5 6-[2-(4,5-Dibrom-2-thienyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

6-[2-(5-Methoxy-3-indolyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

10 5-Methyl-6-[2-(5-methyl-2-furyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

15 5-Methyl-6-[2-(3-methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

15 5-Methyl-6-[2-(5-methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

20 6-[2-(3-Chinolyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-(4-Chinolyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-(5-Chlor-2-furyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

25 5-Methyl-6-[2-(4-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 5-Methyl-6-[2-(3-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 5-Methyl-6-[2-(2-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 5-Methyl-6-[2-(6-methyl-2-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

35 4-[2-(4-Methyl-1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-ethenyl]-
pyridin-N-oxid

1 6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon

5-Methyl-6-[2-[5-(2-methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 5-Methyl-6-[2-[5-(1-pyrazolyl)-thien-2-yl -ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

5-Methyl-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

15 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-
pyridazinon

20 6-[2-(4-Butyrylaminophenyl)-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-
pyridazinon

25 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4-methyl-
3(2H)-pyridazinon

6-[2-[4-(2-Acetoxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4-
methyl-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-[4-(Cyanoacetylamino)-phenyl]-ethenyl]-4-methyl-
3(2H)-pyridazinon

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-
pyridazinon

1 4-Methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 4-Methyl-6-(2-phenyl-ethenyl)-3(2H)-pyridazinon

4-Methyl-6-[2-(4-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-(4-Butyrylaminophenyl)-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

25 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

30 6-[2-[4-(Cyanacetylamino)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

35 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

2-Methyl-6-[2-(4-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

1 6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-
3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-
3(2H)-pyridazinon

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-phenyl-3(2H)-
pyridazinon

10 2,5-Dimethyl-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon

5-Ethyl-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

15

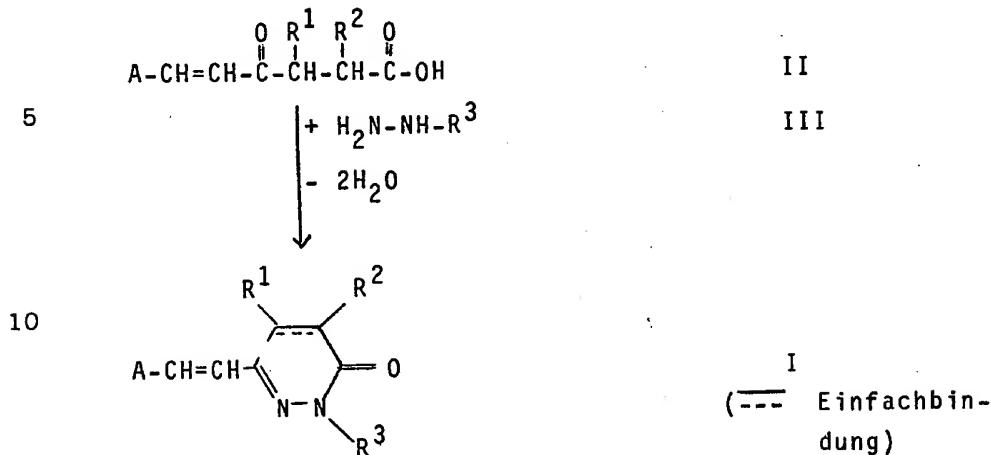
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Verfahren (EP 81906). So werden die 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone der Formel I (--- bedeutet Einfachbindung) hergestellt durch Umsetzung der 20 4-Oxo-5-hexensäuren der Formel II oder deren Alkylestern, in denen A, R¹, R² die in Formel I angegebene Bedeutung haben, mit einer Hydrazinverbindung der Formel III, in der A die in Formel I angegebene Bedeutung hat, deren Hydrat oder Salz, wie Hydrochlorid, Hydrogensulfat, Sulfat o.ä., 25 in wässrigen, wässrig-alkoholischen, alkoholischen Medien oder in unter den gewählten Bedingungen indifferenten Lösungsmitteln, wie z.B. Dioxan, Toluol, Dimethylformamid, oder deren Mischungen mit Wasser und/oder Alkohol bei Temperaturen von 30 - 150°C, vorzugsweise bei 30 - 100°C 30 in Wasser oder Alkohol, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme eines der für Aminolyse und Kondensationsreaktionen üblichen Katalysatoren.

200110

36 43

3401911

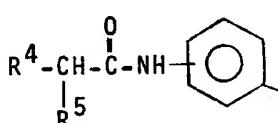
1 Die Umsetzungen verlaufen nach folgendem Formelschema:



15 Als Hydrazinverbindungen der Formel III kommen insbesondere in Frage:

Hydrazin, Methylhydrazin, Ethylhydrazin, Propylhydrazin, Butylhydrazin, Phenylhydrazin sowie deren Hydrate oder Salze, z.B. Hydrochloride, Hydrogensulfat, Sulfate.

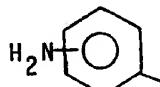
20 Verbindungen der Formel I, in denen A für



25

steht, wobei R⁴ und R⁵ die in Formel I angegebene Bedeutung haben, können auch dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel I, in der A für

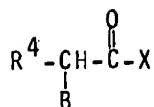
30



35

steht, mit einem entsprechenden Carbonsäurehalogenid der Formel IV

1



IV

5

in der R^4 die in Formel I angegebene Bedeutung hat, X für Halogen steht und B Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl, Halogen, C_{1-3} -Alkoxy, Acetoxy, Carboxy, Cyano oder Alkoxycarbonyl bedeutet, in bekannter Weise unter den üblichen Bedingungen für 10 eine N-Acylierung umsetzt (DE-OS 3209159) und in den so erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls eine Carboxylgruppe verestert oder eine Acetyloxgruppe verseift und so erhaltenen Hydroxyverbindungen gegebenenfalls mit einem reaktionsfähigen Derivat der Methansulfinsäure umsetzt, oder 15 falls B = R^5 ein Halogenatom wie Chlor, Brom, Jod darstellt, diese Halogen gegebenenfalls gegen C_{1-3} -Alkoxy oder eine Nitrilgruppe nach bekannten Verfahren austauscht.

20 Die Darstellung der als Ausgangsverbindungen eingesetzten 4-Oxo-5-hexensäuren der Formel II erfolgt nach an sich bekannten Verfahren (EP 81906), indem man einen Aldehyd der Formel V

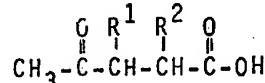
25



V

in der A die in Formel I angegebene Bedeutung hat, mit einer 4-Oxo-pentansäure der Formel VI

30



VI

35 in der R^1 und R^2 die in Formel I angegebene Bedeutung haben, unter Bedingungen umsetzt, die für eine Kondensationsreaktion typisch sind, wie beispielsweise Erhitzen äquimolarer Mengen in einem aromatischen Kohlenwasser-

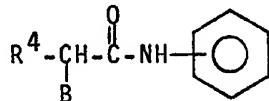
1 stoff, wie z.B. Benzol, Toluol, in Gegenwart katalytischer Mengen einer Base, wie z.B. Piperidin, unter gleichzeitiger kontinuierlicher Entfernung des entstehenden Reaktionswassers.

5

Ausgangsverbindungen der Formel II, in denen A für Aminophenyl steht, werden durch Hydrolyse der entsprechenden Acetylaminophenyl-Verbindungen der Formel II erhalten.

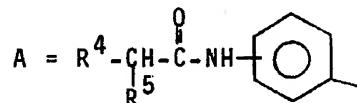
10 Diese Ausgangsverbindungen der Formel II (A = Aminophenyl) können durch Acylierung mit den oben erwähnten Carbonsäurehalogeniden der Formel IV in die Ausgangsverbindungen der Formel II überführt werden, bei den A für

15



steht, welche anschließend durch Umsetzen mit Hydrazinverbindungen der Formel III in oben geschilderter Weise und, 20 falls erwünscht, anschließende Veresterung, Esterhydrolyse, Veretherung bzw. Kolbe-Nitril-Synthese in die Verbindungen der Formel I mit

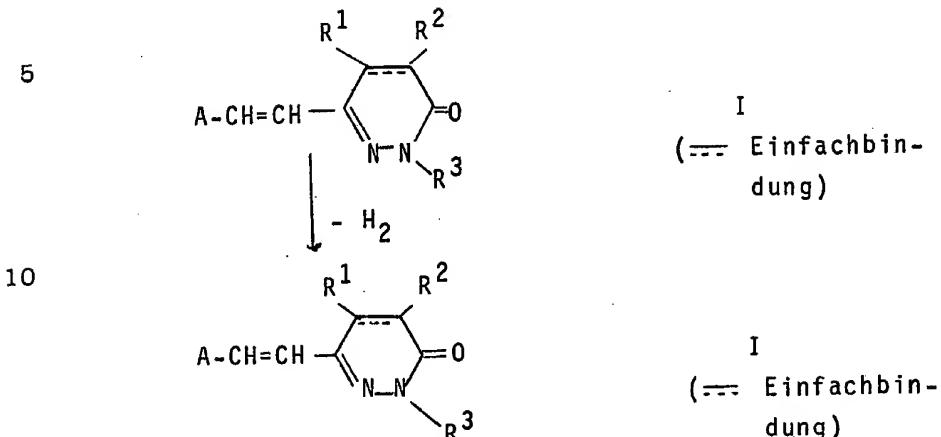
25



überführt werden können.

30 Die 6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone der Formel I (--- bedeutet Doppelbindung) werden nach an sich bekannten Verfahren (EP 81906) aus den oben genannten 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinonen der Formel I (--- bedeutet Einfachbindung) durch Umsetzung mit Dehydrierungsmitteln, wie z.B. 35 Brom, Selendioxid, bevorzugt durch Reaktion mit 3-Nitrobenzolsulfonsäure in alkalisch-wässrigem Milieu bei

1 Temperaturen von 60 - 100°C hergestellt. Die Umsetzung verläuft nach folgendem Reaktionsschema:



Die Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I mit anorganischen oder organischen Säuren lassen sich durch Mischen der zugrundeliegenden Verbindungen mit den entsprechenden Säuren in wässrigen, wässrig-organischen (z.B. 20 Alkohol-Wasser) oder organischen Medien, wie z.B. Alkoholen, Alkohol-Ether-Mischungen oder Ether-Petrolether-Mischungen, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C herstellen.

25 Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche Verbindungen der Formel I oder pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze dieser Verbindungen enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen 30 wie oralen oder rektalen sowie parenteralen Verabreichung, welche die pharmazeutischen Wirkstoffe allein oder zusammen mit einem üblichen pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von Einzeldosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt

35

1 sind, wie z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Granulate, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Die Dosierung der Verbindungen liegt üblicherweise zwischen 1 - 500 mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 10 - 150 mg je 5 Dosis, und kann ein- oder mehrmals, bevorzugt zwei- bis dreimal täglich, verabreicht werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird 10 durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind mit °C angegeben und nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit den Geräten Perkin Elmer 257 bzw. Nicolet NIC-3600 und die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311A (70eV) aufgenommen.

15

Beispiel 1

20

6-[2-(4-Aacetamidophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

25

a) 6-(4-Aacetamidophenyl)-4-oxo-5-hexensäure
50 g 4-Aacetamidobenzaldehyd und 35,8 g 4-Oxo-pentansäure werden mit 6 g Piperidin in 600 ml Toluol unter Rückfluß erhitzt unter kontinuierlicher Entfernung des sich bei der Reaktion bildenden Wassers. Nach Beendigung der Wasserabscheidung wird abgekühlt und bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit 500 ml Ethanol 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt, der ungelöste Feststoff heiß abfiltriert und getrocknet.

30

Ausbeute: 48,3 g Schmp. 220 - 222°C

IR (in KBr): 3334, 1702, 1684, 1653, 1637 cm^{-1}

MS [m/e] : 261 (M^+ , 54 %), 188 (80 %), 146 (100 %), 118 (23 %)

¹ b) $6-[2-(4\text{-Acetamidophenyl})\text{-ethenyl}]-4,5\text{-dihydro-3(2H)-pyridazinon}$

5,2 g $6-(4\text{-Acetamidophenyl})\text{-4-oxo-5-hexensäure}$ (Beisp.

la) werden in 50 ml Methanol zum Sieden erhitzt. Zu der heißen Suspension werden 1,2 ml Hydrazinhydrat zugegeben. Anschließend wird die Mischung unter langsamem Abkühlen auf Raumtemperatur 4 Stunden gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

10 Ausbeute: 1,3 g Schmp. 268 - 270°C

IR (in KBr): 3310, 1668 cm^{-1}

MS $[\text{m/e}]$: 257 (M^+ , 100 %), 214 (78 %), 186 (6 %), 171 (14 %), 144 (14 %), 143 (14 %)

15 Beispiel 2

$6-[2-(4\text{-Aminophenyl})\text{-ethenyl}]-4,5\text{-dihydro-3(2H)-pyridazinon}$

a) $6-(4\text{-Aminophenyl})\text{-4-oxo-5-hexensäure}$

20 30 g $6-(4\text{-Acetamidophenyl})\text{-4-oxo-5-hexensäure}$ (Beisp.

la) werden in 250 ml 16 %iger Salzsäure 3 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach Abkühlen wird durch Zugabe von 12 %iger Natronlauge auf pH 3,5 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

b) $6-[2-(4\text{-Aminophenyl})\text{-ethenyl}]-4,5\text{-dihydro-3(2H)-pyridazinon}$

30 Analog Beispiel 1b) wird die Umsetzung durchgeführt mit 15,8 g 4-Oxo-5-hexensäure Beispiel 2a), 250 ml Methanol und 7,9 g Hydrazinhydrat.

Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 5 g Schmp. 235°C

35 IR (in KBr): 1665, 1600 cm^{-1}

MS $[\text{m/e}]$: 215 (M^+ , 100 %), 186 (7 %), 171 (12 %), 144 (15 %), 143 (16 %)

1 Beispiel 3

6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

5 Zu einer Suspension von 1,5 g 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (Beisp. 2b) in 15 ml Toluol werden 1,1 g 2-Chlorpropionsäurechlorid zuge-tropft. Anschließend wird 6 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach Abkühlen wird abgesaugt, der Feststoff mit 10 Toluol, Methanol und Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1,4 g Schmp. 252 - 254°C

IR (in KBr): 3309, 1702, 1648, 1600 cm^{-1}

MS [m/e] : 305 (M^+ , 80 %), 304 (100 %), 268 (14 %),
240 (10 %), 214 (16 %), 213 (11 %), 63 (18 %)

15

Beispiel 4

6-[2-(4-Cyanacetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

20 1,9 g frisch hergestelltes Cyanessigsäurechlorid werden zu einer Suspension von 1,5 g 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (Beispiel 2b) in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird 10 Minuten bei 50°C gerührt. Nach Kühlen auf 10°C wird abgesaugt, der Feststoff mit Tetrahydrofuran und mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet.

Ausbeute: 1,4 g Schmp. 285°C (Zers.)

IR (in KBr): 3290, 2259, 1678, 1598 cm^{-1}

25 MS [m/e] : 282 (M^+ , 71 %), 281 (100 %), 240 (6 %),
215 (10 %), 214 (12 %), 199 (9 %), 143 (8 %),
30 115 (9 %)

1 Beispiel 5

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
5 pyridazinon

5

a) 6-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexensäure

Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit
30 g 4-(1-Imidazolyl)-benzaldehyd, 20,2 g 4-Oxo-Pentan-
10 säure, 7 ml Piperidin und 350 ml Toluol. Das während
der Umsetzung ausgefallene Produkt wird nach Abkühlen
abgesaugt, mit Toluol und Hexan gewaschen und getrock-
net.

Ausbeute: 42,5 g Zers.Punkt 228 - 230°C

IR (in KBr): 1710, 1680, 1603 cm^{-1}

15

MS [m/e] : 270 (M^+ , 38 %), 197 (100 %), 169 (12 %),
115 (13 %)

b) 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon

20

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit
30 g 6-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexensäure
(Beisp. 5a), 7,2 g Hydrazinhydrat und 350 ml Methanol.

Ausbeute: 8,7 g Schmp. 231 - 233°C

IR (in KBr): 1662, 1608 cm^{-1}

25

MS [m/e] : 266 (M^+ , 100 %), 265 (98 %), 237 (5 %),
222 (5 %), 194 (5 %), 168 (4 %), 141 (5 %),
128 (9 %), 115 (6 %)

30

35

1 Beispiel 6

5 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 a) 6-[4-(2-Methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexensäure
Wie in Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit
18,6 g 4-(2-Methyl-1-imidazolyl)-benzaldehyd, 11,6 g
4-Oxo-pentansäure, 4 ml Piperidin und 200 ml Toluol.

15 Ausbeute: 7,6 g Schmp. 212°C

IR (in KBr): 1715, 1680, 1605 cm^{-1}

MS $[\text{m/e}]$: 284 (M^+ , 61 %), 211 (100 %), 183 (5 %),
142 (11 %), 115 (15 %), 102 (17 %)

20 b) 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit
3,8 g 6-[4-(2-Methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-
hexensäure (Beisp. 6a) und 0,8 ml Hydrazinhydrat in
25 50 ml Methanol.

Ausbeute: 1,3 g Schmp. 201 - 203°C (aus Ethanol)

IR (in KBr): 1665, 1604 cm^{-1}

MS $[\text{m/e}]$: 280 M^+ , 100 %), 279 (97 %), 236 (5 %),
167 (5 %), 141 (8 %), 128 (11 %), 115 (5 %)

25

30

35

1 Beispiel 7

5 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

10 a) 6-[4-(1-Pyrazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexensäure
Analog Beispiel 5a) wird die Reaktion durchgeführt mit
13 g 4-(1-Pyrazolyl)-benzaldehyd, 8,8 g 4-Oxo-pentan-
säure, 3,2 ml Piperidin und 200 ml Toluol.
Ausbeute: 10 g Schmp. 159 - 161°C
IR (in KBr): 1710, 1661, 1626, 1605 cm^{-1}
MS [m/e] : 270 (M^+ , 35 %), 197 (100 %), 169 (11 %),
142 (5 %), 115 (12 %)

15 b) 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-phenyl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon
Analog Beispiel 1b) wird die Umsetzung durchgeführt mit
8 g 6- 4-(1-Pyrazolyl)-phenyl -4-oxo-5-hexensäure
(Beisp. 7a) und 1,8 g Hydrazinhydrat in 100 ml Metha-
nol.
Ausbeute: 4 g Schmp. 226°C
IR (in KBr): 1682, 1603 cm^{-1}
MS [m/e] : 266 (M^+ , 96 %), 265 (100 %), 237 (6 %),
222 (9 %), 209 (7 %), 195 (12 %), 167 (7 %),
25 155 (5 %), 141 (7 %), 127 (8 %), 115 (9 %)

1 Beispiel 8

6-[2-(4-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

5 a) 6-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-5-hexensäure

Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit 25 g 4-Cyanobenzaldehyd, 17,1 g 4-Oxo-pentansäure, 7,6 ml Piperidin und 350 ml Toluol. Nach Ende der Umsetzung wird einrotiert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Natriumcarbonat-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von verdünnter Salzsäure auf pH 5 gebracht und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird bis auf ein Restvolumen von 25 ml eingeengt, der beim Abkühlen ausgefallene Feststoff abgesaugt und getrocknet.

10 Ausbeute: 4,5 g Schmp. 149 - 151°C

IR (in KBr): 2241, 1742, 1690, 1617 cm^{-1}

15 MS [m/e] : 229 (M^+ , 8 %), 156 (100 %), 128 (32 %), 101 (12 %)

20

b) 6-[2-(4-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit 3,5 g 6-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-5-hexensäure (Beisp. 8a), 25 1 g Hydrazinhydrat und 80 ml Methanol.

Der nach der Reaktion ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und aus Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 0,5 g Schmp. 270 - 272°C

IR (in KBr): 2222, 1669, 1602 cm^{-1}

30 MS [m/e] : 225 (M^+ , 74 %), 224 (100 %), 196 (10 %), 153 (23 %), 140 (11 %), 127 (24 %)

1 Beispiel 9

6-[2-(4,5-Dibrom-thien-2-yl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon

5

a) 6-(4,5-Dibrom-thien-2-yl)-4-oxo-5-hexensäure

Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit
20 g 4,5-Dibromthiophen-2-aldehyd, 8,6 g 4-Oxo-pentan-

säure, 3 ml Piperidin und 200 ml Toluol. Nach Beendi-
10 gung der Umsetzung wird eingeengt, der Rückstand mit

Ethanol bei 50°C ausgeröhrt und von dabei entstandenem
Feststoff heiß abgesaugt. Die Ethanol-Lösung wird ein-
geengt, der Rückstand mit 10 %iger Natriumcarbonat-
15 Lösung und Chloroform geschüttelt, die Wasserphase

durch Zugabe von verdünnter Salzsäure neutralisiert und
der dabei ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser
gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 4 g Schmp. 122 - 124°C

IR (in KBr): 1713, 1687, 1659, 1603 cm^{-1}

20 MS [m/e] : 368 M^+ , 44 (%), 297 (56 %), 295 (100 %),
290 (40 %), 289 (82 %), 288 (42 %),
287 (76 %), 267 (12 %), 217 (59 %),
215 (58 %), 188 (45 %), 186 (45 %),
108 (46 %), 107 (43 %)

25

b) 6-[2-(4,5-Dibrom-thien-2-yl)-ethenyl]-4,5-dihydro-
3(2H)-pyridazinon

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit
4 g 6-(4,5-Dibrom-thien-2-yl)-4-oxo-5-hexensäure

30 (Beisp. 9a), 0,7 ml Hydrazinhydrat und 25 ml Methanol.
Ausbeute: 1,1 g Schmp. 193 - 195°C (aus Ethanol)

IR (in KBr): 1680, 1614 cm^{-1}

MS [m/e] : 366 (27 %), 364 (77 %), 362 [M^+ ($^{79}\text{Br}_2$),

26 %], 285 (14 %), 283 (13 %), 243 (99 %),

35 241 (100 %), 214 (6 %), 212 (7 %), 133 (9 %)

1 Beispiel 10

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-
5 3(2H)-pyridazinon

10 a) 6-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-4-oxo-5-hexensäure
Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit
17,8 g 4-(1-Imidazolyl)-thiophen-2-aldehyd (hergestellt
aus Imidazol und 4-Bromthiophen-2-aldehyd, Schmp. 127 -
130°C), 11,6 g 4-Oxo-pentansäure, 2,5 ml Piperidin und
200 ml Toluol. Nach Beendigung der Reaktion wird eingee-
engt, der Rückstand mit Ethanol ausgerührt, der Fest-
stoff abgesaugt und getrocknet.

15 Ausbeute: 9,7 g Schmp. 245°C

IR (in KBr): 3084, 1685, 1604 cm⁻¹

MS [m/e] : 276 (M⁺, 44 %), 249 (7 %), 203 (100 %),
175 (8 %)

20 b) 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit
5,5 g 6-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-4-oxo-5-hexen-
säure (Beisp. 10a), 1,2 ml Hydrazinhydrat und 100 ml
Methanol.

25 Ausbeute: 2,4 g Schmp. 275 - 277°C

IR (in KBr): 1655, 1621 cm⁻¹

MS [m/e] : 272 (M⁺, 100 %), 243 (6 %), 228 (11 %),
180 (14 %)

30

35

1 Beispiel 11

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

5

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 4,3 g 6-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexensäure (Beisp. 5a), 1 ml Methylhydrazin und 30 ml Methanol. Das Rohprodukt wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

10

Ausbeute: 0,5 g

Schmp. 205°C

IR (in KBr): 1643, 1605 cm^{-1}

MS [m/e] : 280 (M^+ , 100 %), 251 (7 %), 237 (8 %), 209 (7 %), 195 (10 %)

15

Beispiel 12

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

20

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 2,7 g 6-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-4-oxo-5-hexensäure (Beisp. 10a), 0,64 ml Hydrazinhydrat und 20 ml Methanol. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.

25

Ausbeute: 0,15 g

Schmp. 182°C

IR (in KBr): 1649 cm^{-1}

MS [m/e] : 286 (M^+ , 100 %), 257 (7 %), 243 (7 %), 215 (6 %), 202 (8 %), 201 (9 %), 174 (5 %),

30

147 (7 %), 137 (8 %), 57 (29 %)

1 Beispiel 13

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 Eine Mischung aus 4 g 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon (Beisp. 5b), 3,7 g 3-Nitrobenzolsulfonsäure-Natriumsalz, 2,6 g Natriumhydroxid und 38 ml Wasser wird 2 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Spatelspitze Aktivkohle zugegeben, weitere 5 Minuten erhitzt, heiß abfiltriert und durch Zugabe von Essigsäure neutralisiert. Nach Kühlen wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.
10 Ausbeute: 0,2 g Schmp. 238 - 240°C
IR (in KBr): 1674, 1656, 1607 cm^{-1}
MS $[\text{m/e}]$: 264 (M^+ , 100 %), 263 (82 %), 139 (16 %)

20 Beispiel 14

6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-Hydrochlorid.
Eine Lösung von 1 g 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (Beisp. 2b) in Methanol wird mit 25 etherischer Salzsäure versetzt. Die Mischung wird 10 Minuten gerührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 0,7 g Zers.Punkt: 202 - 204°C
IR (in KBr): 1718, 1661, 1607 cm^{-1}



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Publication number:

0 150 463
A1

Trans. of DE 3401911

⑫

EUROPEAN PATENT APPLICATION

⑬ Application number: 84116018.7

⑮ Int. Cl.: C 07 D 403/10, C 07 D 409/14

⑭ Date of filing: 20.12.84

⑯ Priority: 20.01.84 DE 3401911

⑰ Applicant: A. Nattermann & Cie. GmbH,
Nattermannallee 1, D-5000 Köln 30 (DE)

⑯ Date of publication of application: 07.08.85
Bulletin 85/32

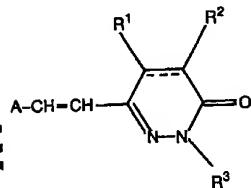
⑰ Inventor: Hilbold, Gerd, Dr., Dohmelstrasse 36,
D-5000 Köln 30 (DE)
Inventor: Prop, Gerrit, Dr., Anemonenweg 23,
D-5024 Pulheim (DE)
Inventor: Borbe, Harald O., Dr., Frechener Weg 30,
D-5000 Köln 40 (DE)
Inventor: Uhendorf, Joachim, Dr., Am Belsen 14,
D-5042 Erftstadt 12 (DE)

⑯ Designated Contracting States: AT BE CH DE FR GB IT
LI LU NL SE

⑰ Representative: Redies, Bernd, Dr. rer. nat. et al, Redies,
Redies, Türk & Gille, Patentanwälte Brucknerstrasse 20,
D-4000 Düsseldorf 13 (DE)

⑯ Substituted 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones and 6-vinyl-3(2H)-pyridazinones and process for producing the same.

⑰ The invention is related to new substituted 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones and 6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of the formula I



as well as to processes for producing the same.

EP 0 150 463 A1

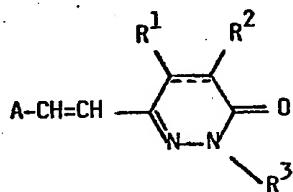
SUBSTITUTED 4,5-DIHYDRO-6-VINYL-3(2H)-PYRIDAZINONES AND 6-VINYL-3(2H)-PYRIDAZINONES AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

Specification

The invention is related to new 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones and 6-vinyl-3(2H)-pyridazinones, process for producing the same, pharmaceutical preparations containing these compounds and their use as drugs in the treatment of diseases.

4,5-Dihydro-6-*β*-(pyridyl)-ethenyl-3(2H)-pyridazinones and 6-*β*-(Pyridyl)-ethenyl-3(2H)-pyridazinones are already described in European patent application EP 81906 as having cardiotonic and/or antihypertensive properties.

It now has been found that substituted 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones and 6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of formula I



wherein

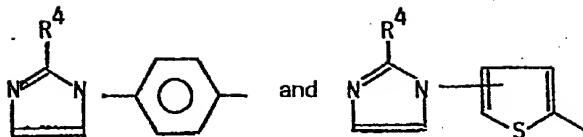
R¹, R²

and R³ independently represent hydrogen or a methyl group,

... is a double bond or a single bond between two carbon atoms and

A is a member of the group of

0150463



R⁴ being a hydrogen or a methyl group

have valuable pharmacological properties in particular blood pressure lowering and antithrombotic properties. They are therefore useful in the treatment of high blood pressure and/or thrombosis and in the prevention of such conditions, in human beings.

Included are also the pharmacologically acceptable salts of the compounds of formula I with inorganic or organic acids such as hydrochlorides, acetates, fumarates, citrates, lactates and benzoates.

The compounds of formula I wherein R³ is hydrogen, are in balance with the corresponding tautomeric 4,5-dihydro-3-hydroxy-pyridazines (... being a single bond) or, respectively, 3-hydroxy-pyridazines (... being a double bond).

The 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of formula I have a chirality center in position 4 or, respectively, 5 of the pyridazine ring if the substituents R¹ and/or R² are different from hydrogen and, therefore, they may be present as racemates or as the corresponding enantiomers. If the separation of the racemates is desired, separation is effected by the processes known for this purpose, by means of an optically active acid such as dibenzoyl tataric acid or camphor-10-sulfonic acid with the formation of diastereomeric salts or by column chromatography on optically active adsorbents. Alternatively, the enantiomers may be obtained by separate reaction of optically active starting materials.

Compounds according to the invention are for instance:

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[5-(2-methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[5-(2-methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-4-methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-2,5-dimethyl-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(2-Methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[5-(2-Methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone

5-Methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-
3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-
3(2H)-pyridazinone

5-Methyl-6-[2-[5-(2-methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-
pyridazinone

4-Methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinone

6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-
3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-
3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-
pyridazinone

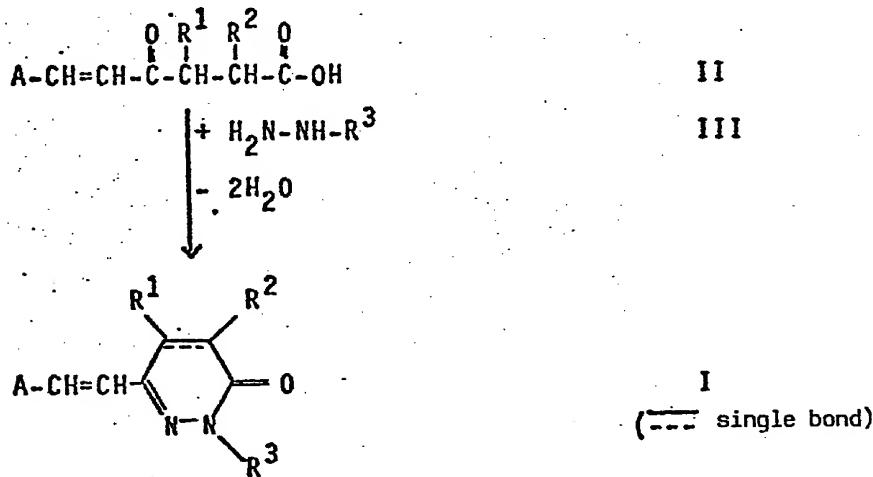
6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-
3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-
3(2H)-pyridazinone

2,5-Dimethyl-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinone

The production of the compounds according to the invention is effected according to known processes (EP 81906). The 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of formula I (--- being single bond) are produced by reaction of the 4-oxo-5-hexanic acids of formula II or their alkyl esters, wherein A, R¹, R² have the meaning as in formula I, with a hydrazine derivative of formula III, wherein A has the meaning as in formula I, or a hydrate or salt thereof such as a hydrochloride, hydrogenosulfate, sulfate or the like, in an aqueous, aqueous alcoholic, alcoholic medium or in solvents inert under the selected reaction conditions, such as dioxane, toluene, dimethyl-formamide or mixtures thereof with water and/or alcohol, at temperatures ranging from 30 to 150°C, preferably from 30 to 100°C in water or alcohol, possibly with the aid of one of the catalysts usual for aminolysis and condensation reactions.

The reactions follow the following formulas:

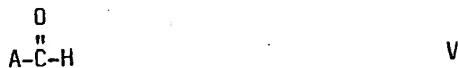


Hydrazine derivatives of formula III are in particular:

Hydrazine or methylhydrazine and their hydrates or salts, such as hydrochlorides, hydrogenosulfates, sulfates.

The preparation of the 4-oxo-5-hexanic acids of formula II used as starting materials is effected by manners known per se (EP 81906)

in that an aldehyde of formula V

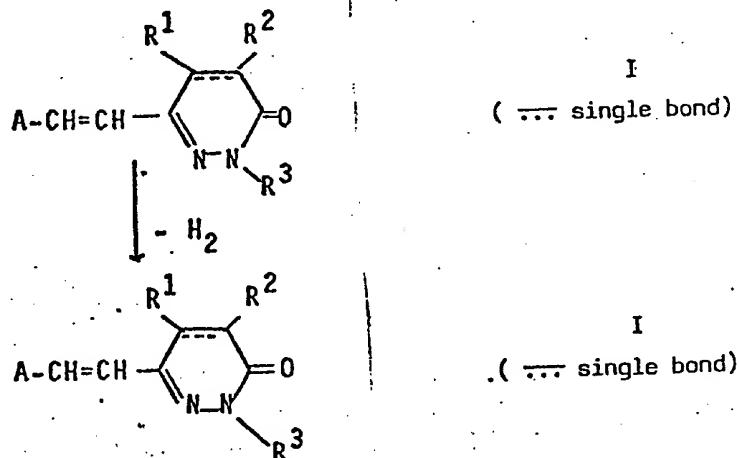


wherein A has the meaning as given in formula I, is reacted with a 4-oxo-pentanoic acid of formula VI



wherein R^1 and R^2 have the same meaning as in formula I, under conditions which are typical for a condensation reaction such as by heating equimolar amounts in an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene, in the presence of catalytic amounts of a base, such as piperidine, with simultaneous continuous removal of the water resulting in this reaction.

The 6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of formula I (... being a double bond) are produced according to known processes (EP 81906) from the above cited 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of formula I (... being a single bond) by reacting them with dehydrogenation agents such as bromium, selenium dioxide, preferably by reaction with 3-nitrobenzene sulfonic acids in an alkaline aqueous reaction medium at temperatures ranging from 60 to 100°C. The reaction follows the following formula:



0150463

- 8 -

The acid addition salts of compounds of formula I with inorganic or organic acids may be produced by mixing the basic compounds with the corresponding acids in aqueous, aqueous organic, for instance aqueous alcohol, or organic reaction medium such as alcohols, alcohol-ether-mixtures or ether-petrolether-mixtures, at temperatures between 0 and 100°C.

The present invention is further related to pharmaceutical preparations containing compounds of formula I or pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof. The pharmaceutical preparations according to the invention are preparations for enteral or oral or rectal as well as parenteral administration which contain the pharmaceutically active agents alone or together with a usual pharmaceutical carrier material. Preferably, the pharmaceutical preparation of the active agent are present in single dosage form in accordance with the intended administration, such as tablets, dragees, capsules, suppositories, granulates, solvents, emulsions or suspensions. The dosages of the compounds is generally between 1 to 500 mg per dose, preferably between 10 to 150 mg per dose and may be administered one or several times per day, preferably two or three times per day.

The production of the compounds according to the present invention is further illustrated by the following examples. Melting points there cited have been determined in a Büchi 510 melting point determination apparatus. Melting points are given in °C and are not corrected. Infrared spectra have been determined in an apparatus Perkin Elmer 257 or Nicolet NIC-3600 and mass spectra have been determined in an apparatus Varian MAT-311A (70eV).

Example 1

4.5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone.

a) 6-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexenoic acid

30 g of 4-(1-imidazolyl)-benzaldehyde and 20.2 g of 4-oxo-pentanoic acid with 7 ml of piperidine and 350 ml of toluene are refluxed with continuous separation of the water produced during the reaction. After the separation of water has come to an end, the solid product precipitated during the reaction is filtered off after cooling, washed with toluene and hexane and is dried.

Yield: 42.5 g Point of Decomposition: 228 to 230°C

IR (in KBr): 1710, 1680, 1603 cm^{-1}

MS m/e : 270 (M^+ , 38%), 197 (100%), 169 (12%), 115 (13%)

b) 4.5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

30 g of 6-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexenoic acid (Example 1a) are heated to boiling in 350 ml of methanol. 7.2 g of hydrazine-hydrate is added to the hot suspension. Thereafter, the reaction mixture is stirred for 4 hours allowing a slow cooling to room temperature. The solid precipitated material is filtered off with suction and is recrystallized from ethanol.

Yield: 8.7 g M.p.: 231 to 233°C

IR (in KBr): 1662, 1608 cm^{-1}

MS m/e : 266 (M^+ , 100%), 265 (98%), 237 (5%), 222 (5%), 194 (5%), 168 (4%), 141 (5%), 128 (9%), 115 (6%)

0150463

- 10 -

Example 2

4.5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone.

a) 6-[4-(2-Methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexenoic acid.

The reaction is carried out as in Example 1a) with 18.6 g of 4-(2-methyl-1-imidazolyl)-benzaldehyde, 11.6 g of 4-oxo-pentanoic acid, 4 ml of piperidine and 200 ml of toluene.

Yield: 7.6 g M.p.: 212°C

IR (in KBr): 1715, 1680, 1605 cm⁻¹

MS [m/e] : 284 (M⁺, 61 %), 211 (100 %), 183 (5 %),
142 (11 %), 115 (15 %), 102 (17 %)

b) 4.5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone.

The reaction is carried out as in Example 1b) with 3.8 g of 6-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexenoic acid (Example 2a) and 0.8 ml of hydrazine-hydrate in 50 ml of methanol.

Yield: 1.3 g M.p.: 201 to 203°C (from ethanol)

IR (in KBr): 1665, 1604 cm⁻¹

MS [m/e] : 280 M⁺, 100 %), 279 (97 %), 236 (5 %),
167 (5 %), 141 (8 %), 128 (11 %), 115 (5 %)

Example 3

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone.

a) 6-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-4-oxo-5-hexenoic acid.

The reaction is carried out as in Example 1a) with 17.8 g of 4-(1-imidazolyl)-thiophen-2-aldehyde (produced from imidazol and 4-bromothiophen-2-aldehyde, M.p. 127 to 130°C), 11.6 g of 4-oxo-pentanoic acid, 2.5 ml of piperidine and 200 ml of toluene. After the reaction has been carried out, the reaction mixture is evaporated, the residue is triturated with ethanol, the solid material is filtered off and dried.

Yield: 9.7 g M.p.: 245°C

IR (in KBr): 3084, 1685, 1604 cm^{-1}

MS [m/e] : 276 (M^+ , 44 %), 249 (7 %), 203 (100 %), 175 (8 %)

b) 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone.

The reaction is carried out as in Example 1b) with 5.5 g of 6-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-4-oxo-5-hexenoic acid (Example 10a), 1.2 ml of hydrazine-hydrate and 100 ml of methanol.

Yield: 2.4 g M.p.: 275 to 277°C

IR (in KBr): 1655, 1621 cm^{-1}

MS [m/e] : 272 (M^+ , 100 %), 243 (6 %), 228 (11 %), 180 (14 %)

Example 4

4.5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinone.

The reaction is carried out as described in Example 1b) with 4.3 g of 6-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexenoic acid (Example 1a), 1 ml of methylhydrazine and 30 ml of methanol. The crude reaction product is filtered off with suction and is recrystallized from ethanol.

Yield: 0.5 g M.p.: 205°C

IR (in KBr): 1643, 1605 cm^{-1}

MS [m/e] : 280 (M^+ , 100 %), 251 (7 %), 237 (8 %),
209 (7 %), 195 (10 %)

Example 5.

4.5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinone.

The reaction is carried out as described in Example 1b) with 7.2 g of 6-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-4-oxo-5-hexenoic acid (Example 3a), 0.64 ml of hydrazine-hydrate and 20 ml of methanol. The crude reaction product is purified by column chromatography (SiO_2 -gel// chloroform/methanol). Thereafter, it is recrystallized from ethanol.

Yield: 0.15 g M.p.: 182°C

IR (in KBr): 1649 cm^{-1}

MS [m/e] : 286 (M⁺, 100 %), 257 (7 %), 243 (7 %),
 215 (6 %), 202 (8 %), 201 (9 %), 174 (5 %),
 147 (7 %), 137 (8 %), 57 (29 %)

0150463

- 13 -

Example 6

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone.

A mixture of 4 g of 4.5-dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone (Example 1b), 3.7 g of the sodium salt of 3-nitrobenzene sulfonic acid, 2.6 g of NaOH and 38 ml of water is stirred and refluxed for 2 hours. Thereafter, a small amount of activated carbon is added and heated is continued for another 5 minutes. The resulting reaction mixture is filtrated hot and is neutralized by the addition of acetic acid. After cooling, the precipitated solid material is filtered off and is purified by column chromatography (SiO₂-gel//chloroform/methanol).

Yield: 0.2 g

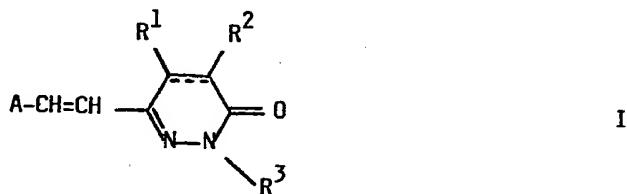
M.p.: 238 to 240°C

IR (in KBr): 1674, 1656, 1607 cm⁻¹

MS [m/e] : 264 (M⁺, 100 %), 263 (82 %), 139 (16 %)

Patent claims

1. Substituted 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones and 6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of formula I



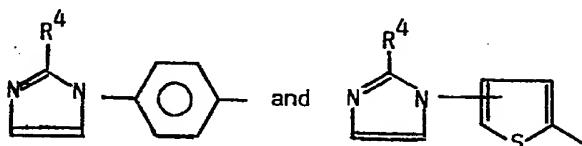
wherein

R^1 , R^2

and R^3 independently represent hydrogen or a methyl group,

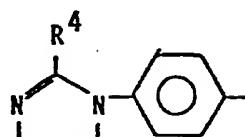
--- is a double bond or a single bond between two carbon atoms,

A is a member of the group of



R^4 is hydrogen or a methyl group.

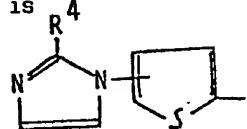
2. A compound as claimed in claim 1 wherein in formula I R^1 , R^2 , R^3 and --- have the same meaning as in claim 1 and A is



0150463

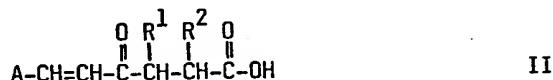
- 2 -

3. A compound as claimed in claim 1 wherein in formula I, R¹, R², R³ and ... have the same meaning as in claim 1 and A is



R⁴ being hydrogen or a methyl group.

4. Process for the production of compounds of formula I, claims 1 to 3 (... being a simple bondage), characterized in that an 4-oxo-5-hexene acid of formula II or its alkyl esters



wherein A, R¹, R² have the same meaning as in formula I, claim 1, is reacted with a hydrazine compound of formula III



wherein R³ has the same meaning as in formula I, or a salt or hydrate thereof, in an aqueous, aqueous-alcoholic or alcoholic reaction medium or in another solvent inert under the selected reaction conditions such as dioxane or dimethylformamide or mixtures thereof with water and/or alcohol at temperatures of from 30 to 150°C, preferably of from 30 to 100°C in water or alcohol, possibly with the aid of a catalyst usual for aminolysis- and condensation reactions.

5. Process for the production of compounds of formula I, claims 1 to 3 (... being a double bond), characterized in that a 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone of formula I (... being a single bond) is reacted with a dehydration agent such as bromium, selenium dioxide, preferably the sodium salt of 3-nitrobenzene sulfonic acid, in an aqueous-alkaline reaction medium at temperatures ranging from 60 to 100°C.



European Patent
Office

0150463

Application number

EUROPEAN SEARCH REPORT

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			EP 84116018.7
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. Cl.4)
A	<p><u>DE - A1 - 3 130 251 (NATTERMANN)</u> * Formula I * --</p> <p><u>DE - A1 - 3 130 252 (NATTERMANN)</u> * Formula I * --</p> <p><u>EP - A1 - 0 075 436 (WARNER)</u> * Formula IV * --</p> <p><u>CHEMICAL ABSTRACTS</u>, vol. 97, no. 21, November 22, 1982 Columbus, Ohio, USA ISMAIL, M. FEKRY; SHAMS, NABIL A.; MOSTAFA, OMNIA E. "Synthesis of 6-(αstyryl)pyridazin-3(2H)-ones. page 821, column 1, abstract no. 182 331s & Indian J. Chem., Sect. B, 1982, 21B(4), 371-2 --</p>	1	C 07 D 403/10 C 07 D 409/14
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl.4)
			C 07 D 403/00 C 07 D 409/00
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search	Date of completion of the search	Examiner	
VIENNA	25-03-1985	HAMMER	
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X : particularly relevant if taken alone		T : theory or principle underlying the invention	
Y : particularly relevant if combined with another document of the same category		E : earlier patent document, but published on, or after the filing date	
A : technological background		D : document cited in the application	
O : non-written disclosure		L : document cited for other reasons	
P : intermediate document		& : member of the same patent family, corresponding document	